

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報(A) 平4-9338

⑫ Int. Cl.<sup>5</sup>

A 61 K 37/66  
31/505  
31/557

識別記号

A B D

A B B

庁内整理番号

8829-4C  
7252-4C  
7252-4C※

⑬ 公開 平成4年(1992)1月14日

審査請求 未請求 請求項の数 18 (全10頁)

⑭ 発明の名称 腫瘍治療における化学療法薬の共働剤としての免疫調整剤の使用方  
法

⑮ 特 願 平2-411343

⑯ 出 願 平2(1990)12月18日

優先権主張 ⑰ 1989年12月18日 ⑱ イタリア(I T) ⑲ 22725A/89

⑳ 発 明 者 カルテズイオ ファヴ イタリア国、04100 ラティーナ、コルソ マッテオツテ  
アツリ イ 208  
㉑ 発 明 者 エンリコ ガラチ イタリア国、00198 ローマ、グイーア サラリヤ 237  
㉒ 出 願 人 コンシリオ ナツイオ イタリア国、00195 ローマ、ピアッツァーレ アルド  
ナーレ デツレ リチ モロ 7  
エルケ

㉓ 代 理 人 弁理士 山下 稔平 外1名  
最終頁に続く

㉔ 【要約】

【構成】シクロフォスファミド、5-フルオルウラシ  
ル、カルムスチン、アドリアミシン、デカルバジン、シ  
スプラチン等の化学療法薬の共働剤としての、インター  
フェロン又はインターロイキン-2と胸腺ホルモン(α  
1チモシン、チモペンチン等)又はプロスタグランジン  
とを組み合わせた免疫調整剤の使用法。

【効果】腫瘍治療における化学療法薬の活性を著しく向  
上させる効果がある。

特開平 4-9338 (2)

【書類名】 明細書

【発明の名称】 腫瘍治療における化学療法薬の共働剤としての免疫調整剤の使用方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 腫瘍疾患処置のための化学療法薬の共働剤としての免疫調整剤の使用方法。

【請求項 2】 免疫調整剤がインターフェロン及びインターロイキン-2 からなる群から選ばれる免疫調整剤と組み合わせた胸腺ホルモン及びプロスタグランジンからなる群から選ばれるものである請求項 1 に記載の使用方法。

【請求項 3】 胸腺ホルモンが $\alpha$ 1 チモシン又はチモペンチンである請求項 2 に記載の使用方法。

【請求項 4】 化学療法薬がシクロフォスファミド、5-フルオルウラシル、カルムスチン、アドリアミシン、デカルバジン及びシスプラチンからなる群から選ばれるものである請求項 1 に記載の使用方法。

【請求項 5】 免疫調整剤が胸腺ホルモンとインターフェロンである請求項 2 に記載の使用方法。

【請求項 6】 免疫調整剤が $\alpha$ 1 チモシン又はチモペンチンとインターフェロンである請求項 5 に記載の使用方法。

【請求項 7】 免疫調整剤が胸腺ホルモンとインターロイキン-2 である請求項 2 に記載の使用方法。

【請求項 8】 免疫調整剤がチモシンとインターロイキン-2 である請求項 2 に記載の使用方法。

【請求項 9】 免疫調整剤がプロスタグランジンとインターフェロンである請求項 2 に記載の使用方法。

【請求項 10】 免疫調整剤がプロスタグランジンとインターロイキン-2 である請求項 2 に記載の使用方法。

【請求項 11】 用いる化学療法薬がシクロフォスファミドであり、免疫調整剤が胸腺ホルモンとインターフェロンである請求項 1 に記載の使用方法。

【請求項 12】 胸腺ホルモンが $\alpha$ -チモシンである請求項 11 に記載の使

用方法。

特開平 4-9338(3)

【請求項 13】 用いる化学療法薬がシクロフォスファミドであり、免疫調整剤が胸腺ホルモンとインターロイキン-2である請求項 1 に記載の使用方法。

【請求項 14】 用いる胸腺ホルモンが $\alpha$ 1 チモシンである請求項 13 に記載の使用方法。

【請求項 15】 用いる化学療法薬がデカルバジンであり、免疫調整剤が胸腺ホルモンとインターフェロンである請求項 1 に記載の使用方法。

【請求項 16】 胸腺ホルモンが $\alpha$ 1 チモシンである請求項 15 に記載の使用方法。

【請求項 17】 確立した投与時間に従って患者に化学療法薬を免疫調整剤と組み合わせて投与することによる、腫瘍疾患処置のための治療方法。

【請求項 18】 免疫調整剤が胸腺ホルモン、インターフェロン及びインターロイキン-2 からなる群から選ばれるものであり、化学療法薬がシクロフォスファミド、5-フルオルウラシル、カルムスチン、アドリアミシン、デカルバジン及びシスプラチンからなる群から選ばれるものである請求項 17 に記載の腫瘍疾患処置のための治療方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は腫瘍疾患処置のための化学療法薬の共働剤としての免疫調整剤の使用方法に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】

ここ数年、腫瘍治療における生物学的に应答する調節剤の可能な適用に対し注目が増している。これらの物質は、そのうちもっとも重要なのはインターフェロン、インターロイキン、腫瘍壊死因子、胸腺ホルモン及び細菌集落(colony)刺激因子であるが、免疫システム及び腫瘍細胞に細胞安定化及び/又は細胞崩壊効果を導入可能な特にある細胞質作動体を刺激して、腫瘍に対する戦闘において新たな戦線を開いた。

特開平 4-9338 (4)

【0003】

しかし、現在では、免疫療法は膨大な実験モデルではかなりの効果を証明してきたが、臨床結果は予測よりとにかく低いものであり欺いてきた。例えば、人への臨床利用の限界は、免疫が低下した患者でのインターフェロンのNK (Natural killer) 活性の刺激の損失あるいはインターロイキン-2の毒性に依ると考えられる。

われわれは以前の研究で胸腺ホルモン、プロスタグランジン及びインターフェロンを単独で投与してもNK活性の回復に無効である事実を明白にした。一方、前もって胸腺ホルモンあるいはプロスタグランジンで処置してからインターフェロンを投与すると共働効果が得られインターフェロンの刺激活性が回復する。

【0004】

インターフェロンの代わりにインターロイキン-2を用いても同様の結果が得られる。

【0005】

この場合、胸腺ホルモン及びプロスタグランジンの共働効果によりインターロイキン-2の投与量を減少させることができ、それにより毒性が減少する。

【0006】

しかし、インターフェロン及びインターロイキン-2の共働剤としての胸腺ホルモン及びプロスタグランジンの使用は、対腫瘍療法の分野にある一定の前進をもたらしたが、明確に受け入れられると考えられる結果を得ることには失敗した。この点についての参照：

CELLULAR IMMUNOLOGY 106 43-52 Academic Press. Inc. 1987;

CANCER IMMUNOL. IMMUNOTHER. 20 189-92 Springer-Verlag 1985;

RECENT ADVANCES IN AUTOIMMUNITY AND TUMOR IMMUNOLOGY, 211-217.

Franco Demmacco, Edi-Ermes, Milan 1988;

ADVANCES IN IMMUNOMODULATION, 169-79 Pythagora-Press. Roma-Milan 1988.

【0007】

【課題を解決するための手段】

結論として、腫瘍に冒された患者に対して、インターフェロンもまた免疫低下

特開平4-9338(5)

状態(このタイプの患者では普通である)において使用することあるいはインターロイキン-2を治療上有効でしかも無毒な投与量で使用することができる方法は未だ見出されていない。

【0008】

我々は驚くべきことに、これは本発明の目的であるが、インターフェロン及びインターロイキン-2からなる群から選ばれる免疫調整剤と組み合わせた胸腺ホルモン及びプロスタグランジンからなる群から選ばれる免疫調整剤は、化学療法薬と共に腫瘍疾患の治療に用いると、化学療法効果が実質的に得られ多くの場合最終的に正の結果を導くという予期し得ない共働効果を示すことを見出した。

【0009】

故に、本発明の目的は腫瘍疾患の治療において知られた化学療法薬の共働剤としての免疫調整剤の使用である。

【0010】

本発明の概念において特に有用な化学療法薬は、以下のシクロフォスファミドの(Cyclophosphamide)、5-フルオルウラシル(5-Fluorouracyl)、カルムスチン(Carmustin)、アドリアミシン(Adriamycin)、デカルバジン(Decarbazine)及びシスプラチン(Cisplatin)である。

【0011】

#### 実験区分

C57BL/6NcrBLRマウスについての実験研究

適用腫瘍: Lewis Lung癌(3LL)及びB-16黒色腫

使用化学療法薬: シクロフォスファミド(200mg/Kg)、5-フルオルウラシル(120mg/Kg)、カルムスチン(20mg/Kg)、アドリアミシン(7.5mg/Kg)、デカルバジン(50mg/Kg)及びシスプラチン(16mg/Kg)。

【0012】

使用免疫調整剤: 胸腺ホルモン{チモシン(Thymosin)α1、200g/Kgを4日間}、インターフェロン(天然α-βのマウスのインターフェロン、30,000I.U./マウス1回投与)及び人再結合インターロイキン-2(1,0

附冊 # 4-9338 (6)

001. U. /マウス1回投与)。

【0013】

処置概要

動物たちに0日目に $2 \times 10^5$  ホルモン・セル(hormonal cells)皮下接種した。8日目の全ての腫瘍が触診できる状態で、動物たちをランダムに12のグループに分けそれぞれ以下のように処置した。

- A) コントロール希釈剤
- B) 化学療法薬 (8日目)
- C) 化学療法薬 (8日目) 及び胸腺ホルモン (12日目と13日目) の免疫療法
- D) 化学療法薬 (8日目) 及びインターフェロン (13日目) の免疫療法
- E) 化学療法薬 (8日目) 及びチモシン (10と13日目) とインターフェロン (13日目) の免疫療法
- F) 化学療法薬 (8日目) 及びインターロイキン-2 (13日目) の免疫療法
- G) 化学療法薬 (8日目) 及びチモシン (10～13日目) とインターロイキン-2 (13日目) の免疫療法
- H) チモシン (10～13日目) の免疫療法
- I) インターフェロン (13日目) の免疫療法
- L) IL-2 (13日目) の免疫療法
- M) チモシン (10～13日目) とインターフェロン (13日目) の免疫療法
- N) チモシン (10～13) とインターロイキン-2 (13日目) の免疫療法

特開平 4-9338 (7)

# 結果

グループ	処置			平均生存 時間±標準偏差
	αチモシン又は チモペンチン (Thymopentin)	インターフェ ロン	インターロイ キン-2	
1	-	-	-	24.4 ± 2.0
2	+	-	-	27.7 ± 1.9
3	-	+	-	28.1 ± 1.8
4	-	-	+	26.8 ± 1.5
5	+	+	-	31.9 ± 1.6
6	+	-	+	30.8 ± 1.9

上記実験データは免疫療法のみを示し、チモシン-インターフェロンあるいはチモシン-インターロイキン-2の併用はB-16黒色腫及び3LLの両方の成長を遅らせて処置動物の平均生存時間を引き伸ばしたのに対し、単独の免疫調整剤の使用は腫瘍成長の活力を実質的に修正していない。

## 【0014】

しかし、免疫療法のみでは治癒効果を示した場合はなく、結局全ての動物は死んだ。

## 【0015】

一方、前述の工程による化学療法薬のみの処置では、最も好ましい場合で3LLをシクロフォスファミドで処置して10%のマウスが治癒した。

## 【0016】

シクロフォスファミドと胸腺ホルモンあるいはインターロイキン-2との併用のような化学療法とただ1つの免疫調整剤との併用は前者で35%の治癒に成功し、後方で30%の動物の治癒に成功した。

## 【0017】

化学療法と免疫療法を組み合わせた併用により得られた結果は、胸腺ホルモンとインターフェロンあるいは胸腺ホルモンとインターロイキン-2の組み合わせた処置により、化学療法の効果が非常に意味深く増大することを十分に証明した

特開平4-9338(8)

【0018】

3LLをシクロフォスファミドで処置した場合では、例えば、化学療法のみで処置した動物に比べて更にチモシン-インターフェロンの組み合わせで処置したものは75%の生存を示した。

【0019】

化学療法後、チモシン-インターロイキン-2の組み合わせで処置したものは60%の生存を示した。

【0020】

組み合わせた免疫療法の共働効果は、特別なタイプの腫瘍に対する化学療法薬の比活性と相関することは特に注目すべきことである。B-16黒色腫の場合最も効果的な処置はデカルバジンそれに続く免疫療法であることが分かっており、組み合わせた免疫療法と一緒にしたシクロフォスファミドは、3LLがこの化学療法薬に比較的敏感であるため3LLに対し最も効果的な処置を構成する。

【0021】

実験動物モデルで得られた結果の臨床評価

動物に行なった処置を人に転換することは、胸腺ホルモンの使用で副効果が予測されず、予定した投薬量(2,000,000 I. U. /mg  $\alpha$ あるいは $\beta$ インターフェロン)では毒性が少なめであり好ましい。

【0022】

組み合わせた免疫療法の工程は、化学療法サイクルのタイミングを可能な限り修正せずに、それらの間に挿入する。

【0023】

過激な手術は不可能でしかも可測のネオプラスチック(neoplastic)病変をもつ進行期の結腸癌について研究を開始した。

【0024】

用意した工程：

ロイコボリン(folinic acid) 200mg / sm 1, 2, 3, 4, 5日目；

ロイコボリン投与してから15分後、100mlの生理食塩水に希釈した5-

特開平4-9338(9)

フルオロウラシル400mg/smを30分で注入することによる化学療法

そして患者を2つのグループに分け、一方は組み合わせた免疫療法で他方は薬を含まないもので処置する。

【0025】

免疫療法は、胸腺ホルモン(チモシン $\alpha$ 1, 1mg sc又はTp5, 50mg sc)で8, 9, 10, 11日目に、 $\alpha$ インターフェロン(2百万I. U. sc)の処置により構成される。

【0026】

そのサイクルは28日毎に繰り返される。

【0027】

われわれが得た結果によれば、免疫学的及び臨床的パラメーターの両方(エコーグラフィ(echography)及び腹部のACTで可測な腫瘍病変は減少し、CEAの減少は正であり、生存時間が長引く)を考慮すれば、免疫療法薬処置は化学療法薬処置を著しく改善すると結論することができる。

【0028】

実験動物モデルにおけるわれわれの研究作業の結果もまた、胸腺ホルモン及びインターロイキンと化学療法とを併用した免疫療法薬処置は効果が高いとの評価を導く。

【0029】

この場合、抗腫瘍活性を有する作動体の刺激において投薬量を多くすると非常に活性であるが、毒性が高いため稀にしか使用できないことが知られている後者の物質を、少ない投薬量で使用することを可能にする。

【0030】

胸腺ホルモンにより前処置することにより、実際現在用いている量の約100分の1(100~1000U/kg/hゆっくりした注入で)の投与量で細胞毒(cytotoxic activity)活性をもつ細胞数(cell population)と同等の刺激を得ることができるので、実際マウスに使用できる。

【0031】

それぞれのモデルにおける化学療法薬及び免疫調整剤の投与量の限界を表1に

報告する。

特開平 4-9338 (10)

【0032】

表 1

化学療法薬	投与量	投与
シクロフォスファミド	500~1500mg/m <sup>2</sup>	i. v.
5-フルオルウラシル	800~1200mg/m <sup>2</sup>	i. v.
カルムスチン	150~250mg/m <sup>2</sup>	i. v.
アドリアミシン	45~90mg/m <sup>2</sup>	i. v.
デカルバジン	300~400mg/m <sup>2</sup>	i. v.
免疫療法薬	投与量	投与
胸腺ホルモン	0.5~50mg/m <sup>2</sup>	s. c.
インターフェロン	0.5~2×10 <sup>6</sup> U. /m <sup>2</sup>	i. m.
インターロイキン-2	1~10×10 <sup>5</sup> U. /m <sup>2</sup> /h	ゆっくりした注入
プロスタグランジン	3~30mg/m <sup>2</sup>	i. v.

【0033】

【発明の効果】

結論として、知られているどんな化学療法薬に続いて、特に胸腺ホルモンとインターフェロンあるいは胸腺ホルモンとインターロイキン-2の併用のような免疫調整剤を使用することは、腫瘍治療における化学療法薬の活性について予期し得なく説明し得ないくらい強力な効果を発揮することが実験的に分かった。

第1頁の続き

⑥Int. Cl. *	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/675		9164-4C
31/70		9164-4C
33/24		9164-4C
37/02	ADU	8317-4C
37/24	AGA	8317-4C
45/08		8415-4C